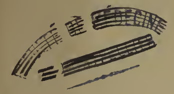
Titres et Travaux scientifiques
du Docteur Paul CRISTOL





Montpellier 1930



Titres et Travaux scientifiques
du Docteur Paul CRISTOL

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Étapes scolaires

1915. Baccalauréat ès-Lettres. Latin-Grec.

1916. Baccalauréat ès-Lettres. Philosophie.

1917. Certificat d'études P. C. N. (Montpellier).

1922. Doctorat en médecine (Montpellier). Mention Très bien et félicitations du jury.

1923. Admissibilité sur titres (première admissibilité) au concours d'agrégation des Facultés de Médecine (section de Chimie biologique).

1925. Reçu à l'examen du premier degré de l'agrégation des Facultés de Médecine (section de Chimie) : 33 points.

Prix et récompenses

Lauréat de la Faculté de Médecine de Montpellier

1921. Prix de fin de quatrième année avec félicitations du jury.

1922. Prix de fin de cinquième année.

1922. Prix Swiécicki (prix accordé par la Faculté de Médecine au meilleur travail effectué dans les laboratoires ou cliniques).

1923. Prix Bouisson (prix attribué à l'étudiant ayant eu la meilleure scolarité dans ses études médicales).

1923. Prix Fontaine (prix attribué à la meilleure thèse de doctorat en médecine).

1926. Prix Grasset (bourse de voyage accordée tous les cinq ans au docteur de la Faculté de Montpellier le plus méritant).

Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences)

1925. Prix Lonchampt (décerné pour la thèse de Doctorat en Médecine : Contribution à l'étude de la physiopathologie du zinc, et en particulier de sa signification dans les tumeurs).

Lauréat de l'Académie des Sciences et Lettres de Montpellier

1929. Prix Jaumes (Pathologie générale).

1922. Prix de l'Institut d'Hydrologie et de Climatologie du Collège de France (bourse de voyage accordée à l'étudiant en médecine ayant obtenu les meilleures notes à l'examen de thérapeutique).

1922. Prix de la Société des Amis de l'Université de Paris (subvention de la Fondation Osiris).

* * *

Fonctions universitaires

1920. Délégué dans les fonctions de Chef de Laboratoire de Chimie des cliniques à la Faculté (Hôpital Général), à la suite de concours pour la place d'aide préparateur de Chimie biologique.

1920 à 1922. Chef de laboratoire de Chimie (Hôpital Général).

1922. Préparateur de Thérapeutique.

1923 à 1930. Chef des Travaux Pratiques de Chimie Biologique à la Faculté de Médecine.

1927 à 1930. Sous-directeur des Laboratoires de Chimie clinique des Hôpitaux.

1926 à 1930. Chargé de cours à la Faculté de Médecine.

1927. Assistant de Chimie au Centre Régional de Recherches contre le cancer.

1929. Chef de laboratoire de Chimie au Centre Régional de Recherches contre le cancer.

1929. Chargé des fonctions d'agrégé de Chimie à la Faculté de Médecine.

Enseignement

Du 1er janvier 1920 au 1er novembre 1922, comme chef de laboratoire : j'ai consacré tous les jours au moins une heure à l'enseignement. Les étudiants des services de clinique voisins pouvaient venir effectuer toutes les recherches demandées par les cliniques. Les cas intéressants au point de vue physiopathologique étaient l'objet de recherches et de discussions particulières. Pendant cette période, plusieurs étudiants, désireux de se perfectionner en chimie clinique, ont travaillé journellement dans ce laboratoire à des travaux originaux qu'ils ont présentés comme thèse de doctorat en médecine ou comme mémoire pour le prix Swiécicki. L'un d'eux a eu son travail couronné par la Faculté de Médecine qui lui a décerné en 1922 l'un des prix Swiécicki. Deux autres travaux ont mérité la mention honorable aux prix de thèse de 1920-1921.

En 1922-1923, comme préparateur de thérapeutique : j'ai rempli les fonctions de chef de travaux. Trois fois par semaine, les étudiants de 4e et de 5e année venaient au laboratoire étudier les divers médicaments chimiques ou galéniques.

De 1922 à 1926, j'ai été en outre chargé des conférences de chimie physiopathologique dans le service des maladies des voies urinaires du professeur Jeanbrau.

A partir de 1923, comme chef de travaux pratiques de chimie biologique : j'ai consacré le semestre d'été aux séances de travaux pratiques : trois séances de deux heures par semaine, et finalement quatre à partir de 1927, par suite du nombre croissant des étudiants. De plus, tous les lundis, je fais une conférence préparatoire d'une heure portant sur les sujets de manipulation de la semaine.

Le semestre d'hiver est rempli en partie par la préparation des travaux du semestre suivant. Par suite de la suppression de l'aide-préparateur en 1925 (remplacé en 1927 par un boursier de recherches), j'ai à assurer seul l'organisation matérielle des travaux pratiques. Ce semestre d'hiver est aussi employé à effectuer des recherches originales, soit seul, soit avec des boursiers de recherche ou des internes des hôpitaux qui viennent au laboratoire travailler à leur thèse inaugurale. Ces recherches ont été souvent couronnées par la Faculté et ont obtenu plusieurs prix Swięcicki et plusieurs prix de thèse.

Depuis 1926, comme chargé de cours et chargé d'agrégation : j'ai assisté régulièrement le Professeur titulaire, soit en faisant des conférences de chimie clinique aux amphithéâtres des hôpitaux, soit en le suppléant dans ses cours magistraux aux étudiants de deuxième année.

* * *

Sociétés savantes et Groupements scientifiques

Depuis 1919. — Membre de la Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen.

1921. — Membre de la Société de chimie biologique.

1922. — Membre de l'Association française pour l'avancement des sciences.

1923. — Membre de la Société chimique de France.

1923. — Membre de l'Association française d'Urologie.

1930. — Membre de la Biochemical Society.



Liste des travaux et publications scientifiques

1921

Essai sur la solubilisation de la terpine à doses thérapeutiques (avec MM. Galavielle et Portes). *Bulletin de la Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 1920, t. II, 29-33. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1921, t. 23 (7), 51-56.

Généralisation des réactions de Salkowski, de Liebermann et de Schiff. Différenciation de quelques composés de la série terpénique (avec MM. Galavielle et Portes). *Bull. de la Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 1921, t. II, 129-132. — *Bulletin des sciences pharmacologiques*, 1921, t. 28, 70-73.

Procédé simple et rapide de dosage du calcium dans les liquides albumineux. *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1921, t. II, 159-161. — *Bulletin des sciences pharmacologiques*, 1922, t. 29, 79.

La rachianesthésie à la syncaïne comparée à l'éthérisation et à la chloroformisation au point de vue de l'acidose (avec MM. Jeanbrau et V. Bonnet). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1921, t. II, 262-267.

Anesthésie et acidose. Nouvelles recherches sur l'élimination urinaire des opérés (avec MM. Jeanbrau et V. Bonnet). *Journal d'Urologie*, 1921, t. II, 505-512.

Un cas exceptionnel de tœnias multiples (avec M. Galavielle). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1921, t II, 330-332.

Ethylisme et liquide céphalo-rachidien (avec MM. CARRIEU et YTHIER). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1921, t. II, 110-113.

1922

La scilla autumnalis. Etude chimique de ses principes actifs (avec M. GALAVIELLE). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1921, t. III, 110-113. — *Bull. des sciences pharmacologiques*, 1922, t. 29, 79.

Le dosage de l'azote total non protéique du sérum. Désalbumination trichloracétique ou métaphosphorique? *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1922, t. III, 257-261.

Zinc et cancer. *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1922, t. III, 274-276. — *C. R. Acad. sciences*, 1922, t. 174.

Le dosage de l'azote total non protéique du sérum. Etude comparative de la désalbumination trichloracétique et métaphosphorique. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1922, t. IV, 267-271.

Etude de la crase azotée sanguine dans un cas d'anurie lithiasique (avec M. JEANBRAU). *C. R. Soc. Biol.*, 1922.

A propos de la communication de MM. Grigaut et Zizine : « Etude de la désalbumination métaphosphorique. Application à l'analyse chimique du sang, des liquides pathologiques et du liquide céphalo-rachidien ». *Bull. de la Soc. de chim. biol.*, 1922, t. IV, 297-298.

Contribution à l'étude de la physiopathologie du zinc. *Mémoire ayant obtenu le prix Swiecicki.* Montpellier, juin 1922.

Urémie et rétention sèche des chlorures chez un paralytique général. Valeur pronostique (avec BLOUQUIER DE CLARET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1922, t. III, 489-492.

A propos de deux cas de néphrite syphilitique. Albuminurie acéto-soluble et constituants azotés non protéiques du sérum (avec Blouquier de Claret). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1922, t. III, 492-496.

Contribution à la physiopathologie du zinc et en particulier de sa signification dans les tumeurs. *Thèse doctorat en médecine.* Montpellier, juillet 1922, n° 106.

Etude de la crase azotée sanguine chez les malades urinaires chirurgicaux (avec M. Jeanbrau). *Association française pour l'avancement des sciences.* Congrès de Montpellier, juillet 1922, 618-620.

L'acide urique total du sérum sanguin. Etude des divers facteurs de l'hyperuricémie pathologique (avec M. Jeanbrau). *Association française pour l'avancement des sciences.* Congrès de Montpellier, juillet 1922, 630-632.

A propos du dosage de l'azote total non protéique du sérum. Du choix d'un désalbuminant convenable (avec M. Simonnet). *Journal de pharmacie et de chimie*, 1922 (7), t. 26, 298-309.

Notes de laboratoire. Les filtrats trichloracétiques colorés. Indoxylémie et réactifs désalbuminants (avec F. Portes). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1922, t. IV, 65-70.

Influence de la créatinine sur le dosage de l'acide urique total du sérum (avec S. Nikolitch et A. Boukovala). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1922, t. IV, 67-70.

Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin. L'uricémie normale. Le facteur rénal de l'hyperuricémie (avec S. Nikolitch). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1922, t. IV, 84-91.

Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin (*suite*). Le facteur circulatoire de l'hyperuricémie (avec S. Nikolitch). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1922, t. IV, 94-96.

1923

Le zinc dans les tissus cancéreux. Contribution à l'étude de la physio-pathologie du zinc et de sa signification dans les tumeurs. *Bull. de la Soc. de chim. biol.*, 1923, t. V, 23-41.

Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin (*suite*). Le facteur mécanique de l'hyperuricémie (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1923, t. IV, 111-113.

Etudes sur l'acide urique total du sérum (*suite*). Le facteur tissulaire et valeur clinique de l'uricémie (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 116-119.

Répartition de la créatinine entre les globules et le plasma sanguins (avec M. JEANBRAU). *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 88, 7.

Epilepsie et chimisme hémo-méningé (avec BLOUQUIER DE CLARET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1923, t. IV, 119.

La créatininémie normale (avec M. JEANBRAU). *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 88, 65.

Le chimisme hémo-méningé dans la paralysie générale, la chorée et la névraxite épidémique (avec BLOUQUIER DE CLARET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1923, t. IV, 152-154.

Accidents graves survenus après injection de certains sérums glucosés (avec MM. CARRIEU et SOLLIER). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1923, t. IV, 171-176.

Estado actual de la cuestion de la uricemia (avec M. JEANBRAU). *Archivos de medicina, cirugia y especialidades*, Madrid, 1923, t. 10, 222-230.

A propos de la recherche de l'alcool dans le liquide céphalo-rachidien. Dosages de l'alcool dans des échantillons de sang, de liquide céphalo-rachidien et d'urine recueillis simultanément (avec BLOUQUIER DE CLARET et NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 189-192.

Uricémie, créatininémie et constantes uréo-sécrétoires (avec S. NIKOLITCH et A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 231-232.

A propos du dosage de l'acide urique du sang. La méthode de Benedict donne-t-elle l'acide urique total ou l'acide libre ? (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 246-247.

La créatininémie dans les néphrites azotémiques (avec M. JEANBRAU). *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 88, 594-595.

Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de la créatinine (avec S. NIKOLITCH et A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des sciences méd. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 250-251.

L'acide urique combiné organique du plasma dans les néphrites azotémiques (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 274-276.

Répartition de l'acide urique total, de l'acide urique libre et de l'acide urique combiné organique entre les globules et le plasma du sang chez l'homme, le chien et le lapin (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 290-296.

Influence du choc peptonique sur l'uricémie chez le chien (avec L. HEDON et S. NIKOLITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 88, 852-854.

Les troubles de la coagulation provoqués par injection de peptone sont-ils en rapport avec une modification du taux des

constituants azotés non protéiques du sang ? (avec L. HEDON et S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 306-312.

Choc peptonique et uricémie chez le lapin (avec L. HEDON et S. NIKOLITCH). *C. R. Soc. Biol.* 1923, t. 88.

Créatininémie et créatininorachie (avec A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 337-338.

Influence de la désalbumination sur les résultats du dosage de l'azote total non protéique du sang (plasma et globules), (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. de chimie biol.*, 1923, t. V, 469-486.

Influence de la désalbumination sur le dosage de la créatinine dans les liquides albumineux (avec A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 1923, t. IV, 344.

Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin. Le facteur hépatique de l'hyperuricémie (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. IV, 343.

L'hyperuricémie. Etude des divers facteurs influençant la rétention de l'acide urique (avec MM. JEANBRAU et NIKOLITCH). *Journal d'Urologie*, 1923, t. XV, 249-263.

Procédé simple pour obtenir en cyto-chimie la réaction au bleu de Prusse sur des organes fixés par les bichromates alcalins (avec M. GRYNFELTT). *Bull. de la Soc. de chimie biologique*, 1923, t. V, 797-800.

Effets de la concentration des désalbuminants acides sur les protides du sang. Cas de l'acide trichloracétique (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. V, 45-50.

1924

Mesure du pouvoir fonctionnel des reins par la détermination de la concentration en ions H des urines séparées par cathétérisme uretéral (avec A. Bonnet). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1924, t. V, 196-200.

Répartition du glucose entre le sang total, les globules et le plasma. Stabilisation par le fluorure de sodium (avec M. Danitch). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1924, t. V, 250-251.

Etude biologique d'un cas d'hématocolpos (avec MM. Lapeyre et Sollier). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1924, t. V, 353-359.

Quelques causes d'erreur dans le dosage de l'acide urique et des phénols de l'urine par les méthodes colorimétriques. *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1924, t. V, 456-458.

De l'épreuve de l'ammoniurie provoquée dans l'étude des fonctions rénales (avec M. Jeanbrau). 24e *Congrès Français d'Urologie, Paris*, 1924, p. 219-242.

Etude sur la concentration en ions hydrogène (pH) des urines séparées par le cathétérisme uretéral et épreuve de l'élimination acide provoquée. 24e *Congrès Français d'Urologie*, Paris, 1924, (avec M. Jeanbrau) p. 243-266.

1925

La détermination chromoscopique du pH dans les urines sanglantes, en particulier dans l'examen des urines des reins séparées par cathétérisme uretéral. *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. VI, 107-109.

Une cause d'erreur importante dans l'épreuve de l'élimination provoquée de la phénolsulfonephtaléine (avec A. BONNET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. VI, 285-288.

Influence de la polyurie aqueuse simple et de la polyurie acide sur l'ammoniurie et sur la concentration et la débit des ions hydrogène par l'urine chez les sujets sains (avec A. BONNET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. VI, 378-379.

Influence de la polyurie acide sur l'ammoniurie et sur la concentration et le débit des ions hydrogène chez les néphritiques (avec A. BONNET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. VI, 396-397.

Résultats de la polyurie acide chez les hépatiques (avec A. BONNET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit*, 1925, t. VI, 403-404.

L'acidose rénale. Son mécanisme. Les troubles de la fonction ammonio-productrice du rein, symptôme d'alarme de l'acidose rénale (avec A. BONNET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. VI, 401-403.

Importance de la notion de « débit des ions hydrogène ». Parallélisme de l'excrétion des ions NH^4 et des ions H par l'urine des sujets sains (avec A. BONNET). *Bull. de la Société des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit*, 1925, t. VI, 413.

A propos de la préparation de la créatinine par la méthode de S. R. Benedict (avec M. LANG). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. VI, 413-415.

A propos d'un cas de galactosurie (avec M. LANG). *Bull. de la Soc. des sciences mé. et biol. de Montp. et du Lang. médit*, 1925, t. VI, 432-345.

Contribution à l'étude de l'acidose en psychiatrie (avec MM. EUZIÈRE et PAGÈS). *Congrès de médecine de Nancy*, 1925.

Essai de dissociation des divers facteurs de l'acidose d'origine rénale (avec MM. JEANBRAU et BONNET). *Congrès de médecine de Nancy*, 1925.

Un moyen d'exploration du fonctionnement rénal : l'appréciation des fonctions antiacidosiques du rein (MM. JEANBRAU et BONNET). 25[e] *Congrès français d'Urologie*, 1925, 201-216.

Etudes sur la désalbumination du plasma sanguin et des liquides albumineux. Note préliminaire. *Bull. de la Soc. chimique de France*, 4[e] série, 1925, t. 37, 1121.

Peut-on mettre en évidence la présence des polypeptides dans le sang (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit*, 1925, t. VII, 48-52.

Réflexions sur les théories de Chabanier relatives aux néphrites azotémiques. *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit*, 1925, t. VII, 65-66.

1926

A propos de deux cas d'éclampsie (avec P. DELMAS et COLL DE CARRERA). *Bull. de la Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, 1926, t. XV, 88-93,

Influence de la cholestérolémie sur la labilité des protéines (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit*, 1926, t. VII, 91-95.

Le passage des polypeptides digestifs dans la circulation porte et leur arrêt dans le foie (avec L. HEDON et A. PUECH). *C. R. Acad. des Sciences*, 1926, t. 182, 416-418.

Labilité des protéines et polypeptidémie dans les néphrites (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.* 1926, t. VII, 104-117.

Démonstration nouvelle de la fonction protéopexique du foie (avec L. HEDON et A. PUECH). *Bull. de la soc. des Sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.* 1926, t. VII, 163-166

Le dosage des acides aminés par la méthode de FOLIN ; influence de la désalbumination acide (avec J. TRIVAS). *Bull. de la Soc. des sciences médic. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1926, t. VII, 243.

Conception chimique de la désalbumination acide. *Bull. de la soc. des Sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1926, t. VI, 252.

Etude sur la désalbumination du sang et des humeurs en vue du dosage de l'azote total non protéique et son exploration en physiopathologie. 1 *vol.* 122 *p. Maloine, Paris - Valat, Montpellier,* 1926.

Indice de polypeptidémie et indice de désamination (avec A. PUECH). *C. R. Soc. de Biologie,* 1926, t. 95, 1401-1402.

A propos de l'indice de désamination. Signification de l'indice de polypeptidémie et de l'indice de désamination (avec A. PUECH) *Bull. et Mémoire de la Soc. méd. des hôp. de Paris,* 1927, t. 50, 1828-1834.

1927

Valeur comparée de l'indice de polypeptidémie et de l'indice de désamination (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1927, t. VII, 63-69.

Le coefficient de dysdésamination. Rapport entre certaines fractions de l'azote non protéique du sang proposé comme indice d'évaluation de la fonction uréogénique (avec A. PUECH et J. TRIVAS). *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, t. 96, 676-677. — *Bul. de la soc. des Sciences. méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1927, t. VIII, 281.

Etat actuel de nos connaissances sur la physiopathologie du zinc. *Progrès Médical,* 1927, t. 42, 581-586.

Valeur de la méthode de Looney pour le dosage colorimétrique de la cystine dans l'urine (avec CH. BENOIT). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1927, t. VIII, 246-247.

L'amino-acidémie à l'état normal et pathologique (avec A. PUECH et J. TRIVAS). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1927, t. VIII, 363-370.

Le coefficient de dysdésamination en clinique (avec A. PUECH et J. TRIVAS). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp, et du Lang. médit.*, 1927, t. VIII, 375-381.

Micro-méthode de dosage des sulfures par tungsto-manganimétrie (avec CH. BENOIT). *Bull. de la Soc. chimique de France*, 1927, 4e série, t. 41, 1146.

1928

La pathogénie de l'urémie du point de vue de la physiopathologie chimique. Etat actuel de nos connaissances sur la physiopathologie des néphrites urémigènes. *Archives de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1928, t. IX. 126-154.

Dosage de la réserve alcaline du plasma sanguin par la méthode gazométrique de D. D. Van Slyke. *La Pratique médicale française*, 1928, t. IX, 299-302.

1929

Du rôle des polypeptides dans l'intoxication urémique. Indice de polypeptidémie et néphrite urémigène (avec A. PUECH). *Annales de Médecine*, 1929, t. 25, 43-69.

Nouvelles études sur la désalbumination du sang en vue du dosage de l'azote total non protéique et de la détermination de l'indice de polypeptidémie. *Bull. de la Soc. de chimie biol.*, 1929, t. II, 92-110.

Etude des troubles du métabolisme azoté intermédiaire en pathologie. Recherches expérimentales et cliniques sur les polypeptides du sérum sanguin (avec A. PUECH). *Mémoire couronné par l'Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. Prix Jaumes (Pathologie générale)*, 1929.

Variations de la répartition de l'azote total non protéique dans les globules et le plasma en fonction de l'urée du sang (avec A. PUECH et P. MONNIER). *C. R. Soc. Biologie*, 1929, t. 100, 531-533.

Equilibre du chlore sanguin chez le sujet non azotémique et non acidosique (avec A. PUECH et P. MONNIER). *Arch. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1929, t. X, 195-197.

Modifications de l'équilibre du chlore sanguin dans l'hyperazotémie et l'acidose d'origine rénale (avec A. PUECH et P. MONNIER). *Arch. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1928, t. X, 195-197.

Répartition de l'azote total non protéique dans les globules et le plasma. Variations en fonction de l'azotémie (Avec A. PUECH et P. MONNIER). *Arch. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1929, t. X, 200-203.

Deux cas de gangrène diabétique traités par l'insuline (avec M. E. ESTOR). *Arch. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1929, t. X, 218-225.

Une cause d'erreur dans certaines méthodes de dosage de la réserve alcaline (CO^2 + bicarbonates) du plasma sanguin. Note préliminaire. *Bull. de la Soc. chimique de France*, 1929, 4e série, t. 45, 390.

La teneur en zinc des plumes d'oiseaux et de piquants de hérisson (avec E. Derrien). *Bull. de la Soc. chimique de France*, 1929, 4e série, t. 45, 392.

Interprétation des valeurs de la réserve alcaline du plasma sanguin au cours des céto-acidoses. *C. R. Académie des sciences*, 1929, t. 188, 1451-1452.

Etudes sur le dosage de la réserve alcaline du plasma sanguin et sur une nouvelle méthode de dosage de l'acide acétylacétique du sang. *Bull. de la Soc. de chimie biologique*, 1929, t. XI, 731-743.

1930

Contribution à l'étude de la zincoporphyrinurie (avec E. Derrien). *Bull. de la Soc. chim. de France*, 1930, 4e série, t. 47, 134.

Zincoporphyrinurie (avec E. Derrien). *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, t. 103-126.

Travaux inspirés ou dirigés aux Laboratoires de Chimie Clinique (Hôpital Général et Hôpital Suburbain)

et au Laboratoire du Chef des Travaux pratiques de Chimie biologique (Institut de Biologie).

1921

V. Bonnet. — Anesthésiques et acidose. Contribution à l'étude du coefficient d'acidose et d'imperfection uréogénique en chirurgie urinaire. *Thèse doctorat en médecine.* (Mention honorable au prix de thèse).

L. Ythier. — Ethylisme et liquide céphalo-rachidien. *Thèse doctorat en médecine* (Mention honorable au prix de thèse).

1922

J. Serpentier. — Valeur clinique de la constante d'Ambard. *Thèse doctorat en médecine.*

S. Nikolitch. — Contribution à l'étude de l'uricémie dans les différentes états pathogéniques. *Mémoire ayant obtenu un des prix Swiécicki.*

1923

R. Triaire. — Contribution à l'étude du chimisme hémoméningé dans quelques états nerveux. *Thèse doctorat en médecine.*

M. Olivier. — De la fonction ammonio-sécrétoire du rein. Etude d'une nouvelle épreuve d'exploration rénale. *Thèse doctorat en médecine* (Prix de thèse).

A. Boukovala. — Contribution à l'étude de la créatininémie. *Mémoire ayant obtenu un des prix Swiécicki.*

M. Simonnet. — Contribution à l'étude de la crase azotée sanguine dans les néphrites azotémiques et chez les urinaires chirurgicaux. *Mémoire ayant obtenu un des prix Swiécicki.*

S. Nikolitch. — Contribution à l'étude de l'uricémie. *Thèse doctorat en médecine* (Mention très honorable au prix de thèse).

M. Simonnet. — Recherches sur la crase azotée sanguine au cours des néphrites et chez les urinaires chirurgicaux. *Thèse doctorat en médecine* (Mention très honorable au prix de thèse).

1924

A. Boukovala. — Contribution à l'étude physiopathologique de la Créatininémie. *Thèse doctorat en médecine* (Mention très honorable au prix de thèse).

M. Danitch. — Contribution à l'étude du chimisme hémoméningé. Répartition du glucose dans le sang (plasma et globules) et dans le liquide céphalo-rachidien. *Thèse doctorat en médecine* (Mention honorable au prix de thèse).

A. Bonnet. — Mesure du pouvoir fonctionnel des reins par la détermination de la concentration en ions H (pH) des urines obtenues par cathétérisme uretéral. *Mémoire ayant obtenu un des prix Swiécicki.*

1925

A. Rebuffel. — A propos d'un cas de rétention chlorurée sèche au cours d'une méningite aigue primitive à bacilles de Pfeiffer. *Thèse doctorat en médecine.*

O. Davidovitch. — Contribution à l'étude de l'azote résiduel du sérum sanguin. Signification actuelle de ses variations en particulier dans les néphrites. *Thèse doctorat en médecine.*

A. Bonnet. — Contribution à l'exploration des fonctions anti-acidosiques du rein (Etudes physiopathologiques sur les fonctions rénales contribuant à maintenir la réaction ionique du sang et à préserver sa réserve alcaline). *Thèse doctorat en médecine* (Mention très honorable au prix de thèse).

1926

J. Payri. — Contribution à l'étude de l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine dans l'exploration des fonctions rénales. *Thèse doctorat en médecine.*

Mlle S. Jean. — Contribution à l'étude de l'influence de la fonction ammonio-productrice du rein sur le rapport de l'azote formol à l'azote hypobromite. *Thèse doctorat en médecine* (Mention honorable au prix de thèse).

A. Puech. — Recherche sur la labilité des protéines du plasma et sur la polypeptidémie. *Mémoire pour l'agrégation de Médecine.*

1927

J. Trivas. — Contribution à l'étude des acides aminés du sérum sanguin en physiopathologie. *Mémoire ayant obtenu un des prix Swiécicki.*

M. Janbon. — Recherches sur les composés azotés du suc gastrique en vue du diagnostic précoce du cancer de l'estomac. (*Thèse doctorat en médecine* (Prix de thèse).

1928

J. Nicolas. — Contribution à l'étude chimique du liquide céphalo-rachidien au cours des méningites tuberculeuses. *Thèse doctorat en médecine* (Mention très honorable au prix de thèse).

J. Trivas. — Recherches physiopathologiques sur les acides aminés du sérum sanguin. *Thèse doctorat en médecine.*

1929

P. Monnier. — Recherches sur quelques équilibres globulo-plasmatiques à l'état normal et pathologique. *Mémoire ayant obtenu un des prix Swiécicki.*

EXPOSÉ SOMMAIRE DES PRINCIPALES RECHERCHES SCIENTIFIQUES

A. — Physiopathologie du zinc

1922. — Zinc et Cancer. *Bull. de la Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, t. 3, fasc. 5, p. 274-276. 17 mars 1922. — *C. R. Acad. des sciences*, t. 174, séance du 27 mars 1922.

1922. — Contribution à l'étude de la physiopathologie du zinc et en particulier de sa signification dans les tumeurs. *Mémoire ayant obtenu le prix Swiécicki. — Thèse doctorat en médecine.* Montpellier, 1922, nº 106.

1922. — Le zinc dans les tissus cancéreux. *Bull. de la Société de chimie biologique*, 1923, p. 23-41.

1927. — Etat actuel de nos connaissances sur la physiopathologie du Zinc. *Progrès médical*, 1927, t. 42, p. 581-586.

1929. — La teneur en zinc des plumes d'oiseaux et des piquants de hérisson (avec E. DERRIEN). *Bull. de la Soc. chim. de France*, 4e série, t. 45, p. 392.

1930. — Contribution à l'étude de la zincoporphyrinurie (avec E. DERRIEN). *Bull. de la Soc. chim. de France*, 1930, 4e série, t. 47, p. 134.

1930. — Zincoporphyrinurie (avec E. DERRIEN). *C. R. Soc. Biol,*. 1930, t. 103, p. 126.

Nos premières recherches sur le zinc et son rôle dans l'organisme ont été réunies dans notre thèse de doctorat en médecine, dont le sujet nous a été donné par notre Maître, le Professeur *E. Derrien.* Quoique nos propres dosages n'aient porté princi-

palement que sur des tissus pathologiques (leucémie myéloïde, tumeurs conjonctives et épithéliales, avec des dosages de zinc dans les tissus normaux comme comparaison), nous avons fait l'étude complète de la question telle que nous la connaissons aujourd'hui.

Dans une première partie nous avons montré que le zinc est un élément très répandu chez les êtres vivants (animaux et végétaux). Si les plantes calaminaires ont des cendres très riches en zinc, ce métal se retrouve dans les plantes poussant sur des terrains pauvres en cet élément. Celui-ci, d'ailleurs, comme l'ont montré Raulin, Javillier, Coupin, Mazé et Steinberg, est nécessaire pour la croissance des moisissures (Aspergillus niger : Raulin, Javillier) et des phanérogames (maïs : Mazé).

Les animaux invertébrés (échinodermes, annélides, arthropodes, mollusques), vertébrés ovipares (poissons, batraciens, reptiles, oiseaux), mammifères et homme possèdent tous du zinc dans leurs tissus, leur sang et leurs sécrétions.

Ce métal n'est d'ailleurs pas un constituant accidentel de l'organisme ; c'est au contraire un constituant normal de la cellule animale qui se retrouve dans les organes des adultes, mais aussi dans les œufs et les fœtus.

De plus, c'est un constituant essentiellement cellulaire. Dans le sang il est pratiquement absent du plasma et presque totalement contenu dans les leucocytes (Delezenne). Nous avons pu nous-même apporter une preuve à ce fait par l'analyse du sang et des organes d'un leucémique. Nous avons pu voir dans ce cas une accumulation énorme de zinc (dans le sang, le foie et la rate) coïncider avec une leucocytose colossale (900.000 globules blancs par mm^3) et avec un envahissement total du tissu hépatique et splénique par les leucocytes.

Le zinc se trouve dans la cellule sous une forme dissimulée, sans doute en combinaison avec un complexe protéique. Le rôle qu'il joue dans les venins des serpents, bien étudié par Delezenne, doit le faire ranger parmi les co-diastases. Il remplit le rôle de catalyseur dans le dédoublement des phosphatides et des acides nucléiques. Cette opinion est d'ailleurs confirmée par le fait que les tissus les plus riches en zinc sont aussi les plus riches en phosphatides ou en nucléoprotéides.

Nous avons nous-même dosé le zinc dans quelques organes humains normaux. Nous avons suivi pour ces analyses la technique de Gabriel Bertrand et Javillier qu'ont utilisée également Delezenne et Vladesco. Nous nous sommes toujours efforcé de prendre les plus grandes précautions pour éviter les causes d'erreur réalisées par l'introduction accidentelle de zinc dans le tissu analysé ou les réactifs servant à l'analyse. La destruction de la matière organique a été effectuée par le mélange acide sulfurique et acide nitrique de Filhol-Neumann, et le zinc dosé sous forme de sulfate après isolement à l'état de zincate de chaux.

Nos résultats ont donné pour les organes normaux des teneurs en zinc comparables à celles trouvées par les auteurs antérieurs qui ont opéré avec la même technique, comme le montre le tableau suivant :

TABLEAU I

Le zinc dans les organes normaux

Organes	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc o/oo	
				frais	sec
—	—	—	—	—	—
		gr.	milligr.		
Sang	81,20	9,25	3,2	0,026	0,139
Utérus	74,20	5,00	2,1	0,032	0,170
Rate	75,67	5,00	2,2	0,042	0,198
Foie	67,70	5,00	4,4	0,115	0,356
Rein	78,10	5,00	3,9	0,068	0,316

Les diverses analyses que nous avons pu effectuer sur des fragments de tumeurs nous ont montré au contraire que les tissus de néoformation ont une teneur en zinc plus élevée que les mêmes tissus à l'état normal. Cependant les taux sont différents suivant que l'organe est le siège d'une prolifération fibreuse ou épithéliale. De même une tumeur bénigne conjonctive ou épithéliale est moins riche en zinc qu'une tumeur maligne.

Dans les tumeurs conjonctives bénignes, le taux du zinc est augmenté par rapport aux organes normaux, mais cette augmentation est faible.

TABLEAU II

Le zinc dans les tumeurs conjonctives

N° des observ	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc o/oo frais	Zinc o/oo sec
			gr.	milligr.		
II	Fibro-myome	81,18	4,21	3,2	0,057	0,309
III	id.	83,40	5,00	3,2	0,042	0,257
IV	id.	82,70	5,00	3,3	0,046	0,267
V (*a*)	id. (partie périphérique) ...	81,05	9,09	6,5	0,053	0,294
V (*b*)	id. (partie centr. dégénérée)	74,80	7,583	6,9	0,092	0,367

Dans les tumeurs épithéliales, nous avons au contraire trouvé des taux de zinc beaucoup plus élevés.

TABLEAU III

Le zinc dans les tumeurs épithéliales

N des observ.	Nature de la tumeur	H^2O%	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc o/oo frais	Zinc o/oo sec
			gr.	milligr.		
VI	Épithélioma utérin	75,67	5,00	9,8	0,193	0,794
VII	Adénome kystique du sein ...	70,00	5,00	3,9	0,094	0,316
VIII	Squirrhe atrophique	70,00	5,00	4,9	0,119	0,397
IX	Cancer du sein à réaction squirrheuse	75,00	9,60	9,3	0,098	0,424
X	Carcinome du sein	74,55	6,357	12,3	0,200	0,783
XI	id.	76,20	5,00	9,4	0,177	0,761
XII	id.	77,50	5,00	9,5	0,173	0,769
XIII	id.	76,40	5,00	9,1	0,174	0,737
XIV	Cancer du rein à cell. sombr.	85,70	3,475	12,8	0,212	1,490
XV	Cancer du rein à cell. claires.	75,40	5,00	11,5	0,229	0,931
XVI	Cancer à la face à globes épidermiques	78,00	7,255	10,3	0,128	0,574
XVII	Cancer du cuir chevelu (métastase)	66,66	3,36	9,7	0,389	1,179
XVIII	Cancer secondaire du foie ...	78,46	8,41	11,4	0,119	0,549
XIX	Cancer de l'estomac de rat ...	76,50	5,00	5,1	0,097	0,413

D'après l'étude de nos diverses analyses, on peut se rendre compte que la teneur en zinc dépend :

1° De sa nature : les tumeurs fibreuses sont moins riches en ce métal que les tumeurs épithéliales ;

2° De la structure microscopique de la néoformation : plus un cancer contient de tissu conjonctif, moins il contient de zinc ;

3° Du nombre de cellules cancéreuses en voie de division : le taux du zinc est parallèle à la richesse du tissu en caryocinèses ;

4° D'autre part, la teneur en zinc d'une tumeur cancéreuse est d'autant plus grande que l'évolution de cette tumeur est rapide.



Dans une deuxième série de recherches, nous avons essayé, avec notre maître M. le professeur Derrien, de voir quelles peuvent être les relations possibles des porphyrines et du zinc dans leur élimination. Les travaux du Pr. Derrien ont montré l'importance des porphyrines dans les plumes des oiseaux. Alors que les oiseaux de jour adultes, à quelques rares exceptions près, ne possèdent pas de porphyrines dans leurs plumes, les oiseaux de nuit (strigiformes, caprimulgiens), ont dans leurs plumes des porphyrines aisément décelables à la simple inspection en lumière de Wood. Les piquants de hérisson se montrent aussi très riches en porphyrines. Ces porphyrines étant souvent à l'état de porphyrines zinciques, il nous a paru intéressant d'étudier la teneur en zinc des plumes d'oiseaux et des piquants de hérissons. Nous avons pû ainsi confirmer les vues de Delezenne sur la richesse en zinc des phanères qui en seraient des voies d'élimination. Nous n'avons pas trouvé de différences entre la teneur en zinc des plumes d'oiseaux de jour et celle d'oiseaux de nuit. Seul, le duvet de Geai (Garrulus glandarius) nous a donné un chiffre élevé (Zn = 0, 547 gr. p. 1.000). Les piquants de hérisson présentent également une forte teneur en zinc (0, 445 gr. p. 1.000).

Dans un cas récent de porphyrie aiguë, caractérisé par une crise intense de porphyrinurie (uroporphyrine zincique principalement), nous avons pû mettre en évidence une zincurie élevée

de 2, 40 mgr. par jour. Cela nous a incité à doser le zinc dans de nombreux échantillons d'urines conservés depuis dix ans au laboratoire à l'abri de toute souillure et provenant d'une jeune malade morte en crise de porphyrinurie aiguë (coproporphyrine zincique). Nos dosages ont montré que la zincurie était légère entre les crises et ne dépassait guère un mgr. par 24 heures, tandis que pendant les crises elle atteignait des valeurs au moins trois fois plus fortes, pouvant arriver jusqu'a près de 10 mgr. les deux derniers jours de la vie.

Cela vient donc à l'appui de l'existence dans les porphyries aiguës de crises de porphyrinurie entraînant de la zincurie. Pour savoir si cette zincurie peut produire un état de zincopénie qui pourrait être un des facteurs de gravité, il faudrait en plus doser le zinc dans certains organes. Mais il nous paraît déjà indiqué d'essayer de traiter ces malades par le zinc, et il ne nous paraît pas improbable que cette zincothérapie puisse avoir ici autant de succès que la thérapeutique par le fer dans les anémies.

On voit donc que, au point de vue du métabolisme du zinc, les cancers et les porphyries aiguës semblent être l'opposé l'un de l'autre. L'accumulation du zinc dans le cancer pourrait, semble-t-il, comme l'a suggéré M. le Pr Derrien, être combattue par une porphyrinothérapie directe ou indirecte (sulfonal, plomb) entraînant une zincoporphyrinurie, tandis que la zincopénie des porphyrinuriques devrait être traitée par la zincothérapie (pilules de Méglin, aliments riches en zinc : huitres par exemple).

B. — Etudes sur la crase azotée sanguine

1922. — Etude de la crase azotée sanguine dans un cas d'anurie lithiasique (avec le professeur JEANBRAU). *C. R. Soc. de biologie*, séance du 27 mai 1922.

1922. — Urémie et rétention sèche des chlorures chez un paralytique général. Valeur pronostique (avec BLOUQUIER DE CLARET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 3, fasc. 9, p. 489-492, 21 juillet 1922.

1922 — A propos de deux cas de néphrite syphilitique. Albimunurie acéto-soluble et constituants azotés non protéiques du sérum (avec BLOUQUIER DE CLARET). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 3, fasc. 9, p. 492-496.

1922 — Etude de la crase azotée sanguine chez les malades urinaires chirurgicaux (avec le professeur JEANBRAU). *Assoc. franç. pour l'avanc. des sciences.* Congrès de Montpellier, juillet 1922, p. 618-620.

1928 — La pathogénie de l'urémie du point de vue de la physiopathologie chimique. Etat actuel de nos connaissances sur la physio-pathologie des néphrites urémigènes. *Archives de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1928, t. 9, p. 126-154.

De 1921 à 1923 nous avons étudié avec le Pr. Jeanbrau les constituants azotés non protéiques du sérum sanguin chez les sujets qui sont à des degrés variables des hyperazotémiques. Ces recherches ont été effectuées en liaison avec celles plus spéciales que nous résumerons plus loin. La « formule azotée du sérum sanguin » des néphritiques qui résulte de nos chiffres concorde remarquablement d'ailleurs avec celle publiée plus tard par Widal et Laudat. Mais il est à remarquer que, dès 1922, nous avons insisté sur l'importance pronostique considérable de l' « azote indosé ». Or nos travaux de 1925 à 1929 nous ont permis d'identifier la majeure partie de cet azote « indosé » avec l'azote polypeptidique dont nous montrerons plus loin l'importance dans les néphrites urémigènes.

La désalbumination

en vue du dosage de l'azote total non protéique

1922. — Le dosage de l'azote total non protéique du sérum. Désalbumination trichloracétique ou métaphosphorique. *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1922, t. 3, p. 257-261.

1922. — Le dosage de l'azote total non protéique du sérum. Etude comparée de la désalbumination trichloracétique et métaphosphorique. *Bull. de la Soc. de chimie biologique*, 1922, t. 4, p. 267-271.

1922. — A propos de la communication de MM. Grigaut et Zizine : « Etude de la désalbumination métaphosphorique. Application à l'analyse chimique du sang, des liquides pathologiques et du liquide céphalo-rachidien. « *Bull. de la Soc. de chimie biologique*, 1922, t. 4, p. 297-298.

1922. — A propos du dosage de l'azote total non protéique du sérum. Du choix d'un désalbuminant convenable (avec M. SIMONNET). *Journal de pharmacie et de chimie*, 1922, 7e série, t. 26, p. 298-309.

1923. — Influence de la désalbumination sur les résultats du dosage de l'azote total non protéique du sang (plasma et globules) (avec S. NIKOLITCH). *Société de chimie biologique*, 1923, t. 5, p. 469-486.

1923. — Effets de la concentration des désalbuminants acides sur les protides du sérum. I. Cas de l'acide trichloracétique (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. 5, p. 45-50.

1925. — Etudes sur la désalbumination du plasma sanguin et des liquides albumineux. Note préliminaire. *Bull. de la Soc. chimique de France*' 1925, t. 37 (4), p. 1121.

1925. — Peut-on mettre en évidence la présence des polypeptides dans le sang (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. 7, p. 48-52.

1926. — Influence de la cholestérolémie sur la labilité des protéines (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1926, t. 7, p. 91-95.

1926. — Conception chimique de la désalbumination acide. *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1926, t. 7, p. 252.

1926. — Etude sur la désalbumination du sang et des humeurs en vue du dosage de l'azote total non protéique et de son exploration en Physiopathologie. 1 *Vol.*, 122 p., *Maloine-Valat*, 1926.

1929. — Nouvelles études sur la désalbumination du sang en vue du dosage de l'azote total non protéique et de la détermination de l'indice de polypeptidémie. *Bull. de la Soc. de chimie biologique*, 1929, t. 11, p. 92-110.

M. Grigaut a montré en janvier 1922 qu'avec sa technique de désalbumination par l'acide métaphosphorique on obtient des taux d'azote total non protéique supérieurs à ceux fournis par le filtrat trichloracétique à 20 p. 100 suivant la méthode classique. Dès le mois de mars 1922 nous avons signalé que cette méthode donne un excès d'azote purement artificiel dû à une hydrolyse des protéines par les réactifs désalbuminants (réaction du biuret positive dans le filtrat, précipitation par l'acide phospho-tungstique) et non à une adsorption de composés azotés dans le coagulum trichloracétique. Nous avons ensuite étudié les trois acides tungstique, métaphosphorique et trichloracétique, et montré que, des trois, l'acide métaphosphorique donne les chiffres les plus élevés.

Dans un travail ultérieur, des dosages comparatifs d'azote total non protéique effectués sur des filtrats trichloracétiques, métaphosphoriques et tungstiques à acidité forte et à acidité faible, nous ont permis de faire les constatations suivantes :

A) *Plasma.* — Les filtrats à acidité faible sont ceux qui contiennent le plus d'azote ; si l'on compare les filtrats à acidité forte, on voit que c'est la désalbumination par l'acide métaphosphorique qui donne les résultats les plus élevés, mais au contraire l'étude comparée des filtrats d'acidité faible ne permet pas d'attribuer à l'un des trois acides une supériorité absolue.

B) *Globules.* — L'influence de l'acidité s'exerce dans le même sens que pour le plasma, mais d'une façon moins nette ; de même la comparaison des filtrats à acidité forte donne des résultats en faveur de l'acide métaphosphorique, tandis que les chiffres donnés par les filtrats d'acidité faible ne montrent pas de différences nettes en faveur de l'un ou de l'autre désalbuminant.

La dilution du sérum effectuée préalablement à la désalbumination abaisse notablement le taux d'azote, tandis que la dilution du désalbuminant n'a pas le même effet.

La désalbumination selon la technique de Grigaut donne les chiffres les plus élevés pour le plasma, et pour les globules ses résultats sont très généralement supérieurs à ceux fournis par le filtrat trichloracétique à 20 %.

En 1926, dans une étude d'ensemble, nous avons rapporté les résultats de nos recherches sur la désalbumination par les acides suivants : acides trichloracétiques, tungstique, phosphotungstique, molybdique, phosphomolybdique, à des acidités variables.

Suivant les concentrations en acide employées on assiste, en effet, à des phénomènes différents, dont certains d'ordre physique (vitesse de filtration par exemple) sont des vérifications des travaux de J. Lœb sur la viscosité relative des protéines en fonction de la concentration en ions H. Mais, fait important, confirmant nos premières expériences de 1922-1923, le taux de l'azote total du filtrat dépend également de l'acidité. On observe pour un même sérum deux chiffres d'azote maxima : l'un au taux d'acidité minimum et l'autre au taux maximum. Au contraire, à une certaine acidité moyenne, le taux de l'azote est minimum : c'est là l'acidité optima de désalbumination pour l'acide employé :

Acide trichloracétique	Acidité	optima	20 %	pH	du	filtrat	1,0
Acide tungstique	—	—	N	—	—		2,0
Acide phosphotungstique	—	—	2/3 N	—	—		1,2
Acide molybdique	—	—	1,5 N	—	—		1,2
Acide phosphomolybdique	—	—	N	—	—		1,6

Les dosages de l'azote total non protéique des divers filtrats ainsi que les réactions des protéines et des polypeptides peuvent permettre l'évaluation de « l'aire de désalbumination totale » (Cristol et Nikolitch) se superposant à « l'index de labilité des protéines humorales » (Cristol et Nikolitch, Cristol et Puech).

D'autre part les divers acides étudiés montrent des taux d'azote total des filtrats très inégaux, même à des acidités égales ou voisines. C'est ainsi que l'acide phosphotungstique donne les filtrats à teneur la plus faible tandis que l'acide trichloracétique est celui dont les filtrats sont les plus riches en azote. Ce fait tient, comme nous l'avons prouvé maintes

fois, à ce que l'acide trichloracétique ne précipite que les protéines et non leurs produits de dégradation tels que les polypeptides plus ou moins condensés, tandis que l'acide phosphotungstique précipite à la fois les protéines et les polypeptides tout en laissant dans le filtrat les autres cristalloïdes azotés : acide urique, créatine, créatinine, acides aminés. Ces derniers ne sont précipités en partie que dans des solutions contenant des taux excessifs d'azote aminé qui ne se rencontrent jamais dans le sang.

Dans un travail récent (1929) nous avons étendu nos recherches au sang total et aux globules rouges, et nous avons montré comment, par une dilution appropriée, on pouvait leur appliquer les techniques de désalbumination du sérum.

Ces expériences ont d'ailleurs été vérifiées maintes fois par de nombreux auteurs.

Recherches sur l'acide urique du sang

A. — Dosage

1922. — Influence de la créatinine sur le dosage de l'acide urique total du sérum (avec S. NIKOLITCH et A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1922, t. 4, p. 67-70.

1923. — A propos du dosage de l'acide urique du sang. La méthode de Benedict donne-t-elle l'acie urique libre ou l'acide urique total ? (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1923, t. 4, p. 246-247.

Deux auteurs américains, Levine et Burns, ayant étudié récemment le pouvoir de réaction du réactif phospho-tungstique de Folin et Denis sur un grand nombre de substances organiques, prétendirent que la créatinine produit la même coloration bleue que l'acide urique. Ce fait, qui n'a aucune influence sur le dosage de l'acide urique libre du sang dosé après précipitation par le lactate d'argent, doit fausser par excès le dosage de l'acide urique total du sang effectué suivant la méthode de Grigaut.

Reprenant les expériences de Levine et Burns avec un échantillon de créatinine pure (extraite du muscle), nous avons fait les constatations suivantes :

1° Une solution de créatinine pure est sans action sur le réactif phospho-tungstique dans des conditions d'expériences analogues à celles du dosage de l'acide urique sanguin ;

2° Des quantités croissantes de créatinine ajoutées à des étalons d'acide urique ne modifient pas les teintes des solutions colorées et sont sans influence appréciable sur les lectures colorimétriques ;

3° Les chiffres d'azote de la créatinine du sang ne sont pas en rapport avec les chiffres d'azote provenant de la différence de résultat entre les méthodes de Grigaut et de Folin, c'est-à-dire avec l'azote de l'acide urique combiné organique ;

4° Enfin, dans un cas récent de néphrite urémigène mortel avec forte rétention uréique (plus de 6 gr. $^{o}/_{oo}$), nous avons pu isoler quelques milligrammes d'un complexe acide urique-sucre analogue à celui de Benedict et Davis. Ce complexe non hydrolysé ne nous a donné aucune des réactions classiques de l'acide urique, sauf la coloration bleue avec le réactif de Folin et Denis (fait signalé par Benedict et Davis dans un mémoire qui nous est parvenu après la publication de notre travail). Les chiffres plus forts trouvés par la méthode de Grigaut peuvent donc bien légitimement être attribués à l'acide urique combiné.

Nous avons comparé les résultats fournis dans le dosage de l'acide urique sanguin par le réactif arséno-tungstique de Benedict et par les deux méthodes de Grigaut et de Folin, utilisant un réactif phospho-tungstique. Nous n'avons observé aucune proportionnalité dans les résultats ; les chiffres donnés par la méthode de Benedict ne peuvent se rapporter ni à l'acide urique libre, ni à l'acide urique total. Cette méthode donne des chiffres très forts pour le plasma ; au contraire, pour les globules, les résultats les plus élevés sont fournis par le procédé de Grigaut (ce dernier fait a d'ailleurs été mis en évidence en même temps que nous par Ch.-O. Guillaumin).

B. — L' « Uricémie » en Physiopathologie

1922. — L'acide urique total du sérum sanguin. Etude des divers facteurs de l'hyperuricémie pathologique (avec le professeur JEANBRAU). *Assoc. franç. pour l'avanc. des sciences.* Congrès de Montpellier, juillet 1922.

1922. — Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin. L'uricémie normale. Le facteur rénal de l'hyperuricémie (avec S. NIKOLOTCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 2, p. 84-91.

1922. — Etudes sur l'acide urique total du sérum (*suite*). Le facteur circulatoire de l'hyperuricémie (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 2, p. 94-96.

1923. — Etudes sur l'acide urique total du sérum (*suite*). Le facteur mécanique de l'hyperuricémie (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 3.

1923. — Etudes sur l'acide urique total du sérum (*suite*). Le facteur tissulaire et valeur clinique de l'uricémie (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 3.

1923. — Estado actual de la question de la uricemia (avec le professeur JEANBRAU). *Archivos de medicina cirugia, y especialidades.* Madrid, t. 10, nº 5, p. 222-230.

1923. — Uricémie, créatininémie et constantes uréo-sécrétoires (avec S. NIKOLITCH). et A. BOUKOVALA *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 5, 2 mars 1923.

1923. — Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de la créatinine (avec S. NIKOLITCH et A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 5, 16 mars 1923.

1923. — L'acide urique combiné organique du plasma dans les néphrites azotémiques (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 5, mars 1923.

1923. — Répartition urique de l'acide total, de l'acide urique libre et de l'acide urique combiné organique entre les globules et le plasma chez l'homme, le chien et le lapin (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 13 avril 1923.

1923. — Influence du choc peptonique sur l'uricémie chez le chien (avec L. HÉDON et S. NIKOLITCH). *Société de biologie*, 14 avril 1923.

1923. — Les troubles de la coagulation provoqués par injection de peptone sont-ils en rapport avec une modification des constituants azotés non protéiques du sang ? (avec L. HÉDON et S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 20 av. 1923.

1923. — Choc peptonique et uricémie chez le lapin (avec L. HÉDON et S. NIKOLITCH). *Société de biologie*, 21 avril 1923.

1923. — Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin. Le facteur hépatique de l'hyperuricémie (avec S. NIKOLITCH). *Bull. de la Soc. des scienc. méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, séance du 4 mai 1923.

1923. — L'hyperuricémie. Etude des divers facteurs influençant la rétention de l'acide urique (avec le professeur JEANBRAU et S. NIKOLITCH). *Journal d'urologie*. 15,249-263.

Depuis 1921 nous avons poursuivi l'étude de l'acide urique du sang, sous ses deux formes : acide urique libre et acide urique combiné organique — acide urique-d. ribose (Benedict et Davis) — chez l'homme à l'état normal et pathologique, et plus tard nous avons pu commencer l'étude de l'hyperuricémie expérimentale par choc peptonique chez le chien et le lapin.

Comme l'ont montré Grigaut et Ch.-O. Guillaumin, l'acide urique chez l'homme n'est pas également réparti dans le sang entre le plasma et les globules : alors que le premier ne contient à l'état normal que 0 gr. 03 à 0 gr. 05 °/°° d'acide urique, le taux normal des globules s'élève en moyenne à 0 gr. 15. Cette répartition est identique chez le chien et le lapin. De même, les globules de ces derniers, comme ceux de l'homme, possèdent la majeure partie de leur acide urique sous forme d'acide urique combiné organique. Mais alors que le plasma humain ne contient pratiquement que de l'acide urique libre, celui du lapin et du chien (animaux qui conduisent la dégradation de l'acide urique à un stade plus avancé : l'allantoïne) ne renferme que des quantités négligeables d'acide libre, la presque totalité étant constituée par de l'acide urique combiné organique.

L'« acide urique total » du sérum normal et pathologique. — Nous avons montré qu'il fallait élargir les limites de l'uricémie normale et nous avons donné comme chiffres extrêmes 0 gr. 03 et 0 gr. 05 °/°°. D'après nos recherches qui reposent actuellement sur près de huit cents dosages, le taux d'acide urique total du sérum sanguin s'élève sous l'influence de cinq facteurs principaux :

1° *Un facteur rénal* conditionné par l'imperméabilité rénale aux composés azotés (goutte, néphrites chroniques urémigènes) ;

2° *Un facteur d'ordre circulatoire* qui est en rapport avec le degré de compensation cardiaque, la rupture de l'équilibre circulatoire entraînant toujours un certain degré d'hyperuricémie ;

3° *Un facteur mécanique* que l'on peut interpréter comme le trouble apporté à l'excrétion normale par la rétention et la distention vésicale chez les prostatiques et les rétrécis ;

4° *Un facteur hépatique* conditionné par l'insuffisance de la cellule hépatique pour la destruction de l'acide urique ;

5° *Un facteur tissulaire* déterminé par la cytolyse telle qu'on la rencontre le plus souvent chez les leucémiques et les malades porteurs de néoplasmes à marche rapide.

D'aurre part, l'acide urique étant le composé azoté retenu le premier par le rein malade, ce que prouve bien l'hyperuricémie coexistant avec des constantes uréo-sécrétoires normales ou même abaissées, la recherche du taux de l'acide urique du sang présente un grand intérêt diagnostique au début des néphrites chroniques où l'hyperuricémie seule constatée permet d'attribuer à ce signe la valeur d'une véritable « uricémie d'alarme ». En outre, elle permet de se rendre compte de la valeur fonctionnelle du rein adelphe supposé sain dans les affections urinaires chirurgicales.

L'acide urique se trouvant en quantités très voisines, sinon égales, dans le plasma et les divers liquides d'épanchement, sa recherche peut être effectuée, comme celle de l'urée, dans l'un quelconque de ces divers liquides.

Nous avons montré en outre que l'injection intraveineuse de peptone de Witte à la dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 35 par kilogr. d'animal cause chez le chien et chez le lapin une hyperuricémie très marquée. Cette élévation de la teneur du sang en acide urique, très fugitive, n'est pas en relation avec l'incoagulabilité du sang et ne peut pas être rapportée à la leucolyse.

L' « acide urique combiné organique » du sérum. — Alors que chez l'homme normal l'acide urique combiné organique ne se trouve qu'en très faible quantité dans le plasma, au contraire dans les néphrites urémigènes, son taux augmente et quelquefois même dépasse celui de l'acide urique libre. Cette élévation coincide le plus souvent avec une aggravation de la maladie et se rencontre surtout dans les cas mortels.

Recherches sur la créatininémie

A. — Dosage

1923. — Influence de la désalbumination sur le dosage de la créatinine dans les liquides albumineux (avec A. BOUKOVALA). *Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, séance du 4 mai 1923.

Contrairement à ce qui a lieu pour le dosage de l'azote total non protéique, les divers modes de désalbumination n'ont pas d'influence sur les résultats du dosage de la créatinine. Les divers filtrats trichloracétique, tungstique et métaphosphorique d'acidité forte ou d'acidité faible donnent pratiquement le même chiffre de créatinine. Toutefois la méthode de Myers employant l'acide picrique en poudre comme désalbuminant donne les résultats les plus élevés, sans doute parce qu'on arrive à obtenir un filtrat constituant une solution saturée d'acide picrique, milieu optimum pour le développement de la coloration rouge utilisée pour le dosage.

B. — La créatinine du sang

1923. — Répartition de la créatinine entre les globules et le plasma sanguin (avec le professeur JEANBRAU). *C. R. Soc. de biol.*, t. 88, n° 1, p. 7, 13 janvier 1923.

1923. — La créatininémie normale (avec le professeur JEANBRAU). *C. R. Soc. de biol.*, t. 88, n° 2, p. 65, 20 janvier 1923.

1923. — Uricémie, créatininémie et constantes uréo-sécrétoires (avec S. NIKOLITCH et A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, t. 4, fasc. 5, 2 mars 1923.

1923. — La créatininémie dans les néphrites azotémiques (avec le professeur JEANBRAU). *C. R. Soc. de biol.*, t. 88, n° 9, p. 594-595, 10 mars 1923.

1923. — Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de la créatinine (avec S. NIKOLITCH et A. BOUKOVALA). *Bull. de la Soc. des scienc. méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit*, t. 4, fasc. 5, 15 mars 1923.

1923. — Créatininémie et créatininorachie (avec A. BOUKOVALA). *Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 27 avril 1923.

Le taux de créatininémie, étudié comparativement dans les globules et dans le plasma, a donné des résultats discordants aux auteurs qui l'ont recherché. Certains ont conclu qu'il n'y a aucune différence, d'autres que le taux est plus élevé dans les globules. Des dosages effectués comparativement sur les globules, sur le plasma et sur le sérum, ont montré que, dans la majorité des cas, le taux de créatinine contenu dans les globules est notablement supérieur à celui que l'on constate dans le plasma ou le sérum. En pratique, il est donc préférable d'effectuer les dosages de créatinine sur le plasma ou sur le sérum privé de globules par centrifugation.

A l'état normal le taux de créatinine du plasma oscille entre les limites de 10 à 15 milligrammes par litre, toutefois on peut admettre encore comme normaux les chiffres de 20 milligrammes. Au-dessus de ce taux la créatininémie est pathologique. Dans les néphrites urémigènes ce composé est retenu en dernier lieu par le rein, comme le montre l'étude comparée de la créatininémie et des constantes uréo-sécrétoires.

Si dans la néphrite urémigène typique arrivée à son stade terminal, le pronostic fatal peut être basé à la fois sur la rétention de l'urée et de la créatinine qui vont de pair, dans certains cas, au contraire, où l'issue est rapidement mortelle, le taux de l'urée n'indique pas un pronostic immédiatement grave, l'hypercréatininémie marquée permet de porter un pronostic fatal qui, dans les cas que nous avons observés, s'est toujours réalisé.

Il nous semble donc que le dosage de la créatinine du plasma s'impose toutes les fois que la rétention uréique faible est en désaccord avec la gravité des symptômes observés.

La créatinine étant uniformément répartie entre le plasma et les liquides d'épanchement, son dosage peut être effectué dans ces divers liquides.

Etudes sur l'amino-acidémie

1926. — Le dosage des acides aminés par la méthode de Folin ; influence de la désalbumination acide (avec J. Trivas). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1926, t. 7. p. 243.

1926. — Etude sur la désalbumination du sang et des humeurs en vue du dosage de l'azote total non protéique et de son exploration en Physiopathologie. 1 vol. 122 p., *Maloine. Paris-Valat, Montpellier.*

1927. — L'amino-acidémie à l'état normal et pathologique (avec A. PUECH et J. TRIVAS). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1927, t. 8, p. 363-370.

Dans nos recherches nous avons utilisé, pour le dosage de l'azote aminé, la méthode colorimétrique de Folin (1922). Nous avons pû adapter ce procédé à nos différentes techniques de désalbumination en ayant soin de faire varier le taux de la solution de carbonate de sodium suivant l'acidité du filtrat.

Appliquée à des sérums normaux, cette méthode nous a donné des résultats très satisfaisants qui nous ont montré que les divers désalbuminants à toutes les acidités (sauf l'acide molybdique à 20 %), n'adsorbent pas d'acides aminés. On ne peut pas appliquer la désalbumination à l'acide molybdique à 20 % pour le dosage des acides aminés, parce qu'il y a dans un tel filtrat des protéines en solution. Dans ces conditions il se produit un trouble quand on ajoute le carbonate de sodium et le lendemain l'addition d'acétate de sodium et d'acide acétique provoque la formation d'un précipité rendant impossible toute lecture colorimétrique.

Pour les sérums pathologiques à très forte amino-acidémie (atrophie jaune aiguë du foie) ou les solutions de peptone, l'acide trichloracétique est le désalbuminant qui laisse passer dans le filtrat le plus d'azote aminé et à 20 % l'adsorption est pratiquement nulle. L'acide tungstique, par contre, retient beaucoup d'acides aminés sur le filtre et nos chiffres sont remarquablement concordants pour la peptone avec ceux de Hiller et Van Slyke. D'ailleurs, à de telles concentrations d'acides aminés (un pour mille environ), la nature des acides aminés entre en ligne de compte puisqu'avec la peptone de soie la perte en azote aminé n'est que de 5 % avec l'acide trichloracétique à 8 % et nulle aux autres concentrations. Or si l'on se rapporte aux diverses analyses de la fibroïne de soie (Plimmer), on voit que cette protéine est formée pour plus de 50 % des deux acides aminés au poids moléculaire le plus faible, le glycocolle et l'alanine.

En somme, de nos résultats on peut tirer cette conclusion que, dans les limites extrêmes de l'amino-acidémie physiologique ou pathologique, l'adsorption des acides aminés dans le coagulum de désalbumination est nulle pour tous les désalbuminants et toutes les acidités et qu'enfin pour les teneurs en azote aminé très élevées, l'acide trichloracétique est le désalbuminant qui cause les pertes les moins importantes.

Nos recherches sur l'amino-acidémie en physiopathologie peuvent se résumer ainsi : Le chiffre normal d'amino-acidémie est (en azote aminé) de 0, 05 à 0, 06 gr. par litre de sérum, exceptionnellement plus élevé. Ces chiffres se retrouvent dans les affections locales sans retentissement hépatique, dans les maladies générales où le métabolisme azoté n'est pas troublé. Les néphrites chroniques même en forte hyperazotémie et accidents urémiques, ne provoquent pas d'hyperamino-acidémie. L'hyperamino-acidémie est la règle dans les maladies du foie. L'insuffisance hépatique en est son facteur essentiel. Elle est généralement toute relative et ses variations ne sont jamais considérables.

Recherches sur la Polypeptidémie

1925. — Peut-on mettre en évidence la présence des polypeptides dans le sang ? (avec A. PUECH). *Bull de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. 7, p. 48-52.

1926. — Labilité des protéines et polypeptidémie dans les néphrites (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1926, t. 7, p. 104-117.

1926, — Etude sur la désalbumination du sang et des humeurs en vue du dosage de l'azote total non protéique et de son exploration en physiopathologie. 1 vol., 122 p., *Maloine, Paris-Valat*, Montpellier, 1926

1926. — Indice de polypeptidémie et indice de désamination (avec A. PUECH). *C. R. Soc. de biologie*, 1926, t. 95, p. 1401-1402.

1926. — A propos de l'indice de désamination. Signification de l'indice de polypeptidémie et de l'indice de désamination (avec A. PUECH). *Bull. et Mémoir. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 1927, t. 50, p. 1828-1834.

1927. — Valeur comparée de l'indice de polypeptidémie et de l'indice de désamination (avec A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1927, t. 8, p. 63-69.

1929. — Du rôle des polypeptides dans l'intoxication urémique. Indice de polypeptidémie et néphrites urémigènes (avec A. PUECH). *Annales de Médecine*, 1929, t. 25, p. 43-69.

1929. — Nouvelles études sur la désalbumination du sang en vue du dosage de l'azote total non protéique et de la détermination de l'indice de polypeptidémie. *Bull. de la Soc. de chimie biol.* 1929, t. 11, p. 92-110.

1929. — Etude des troubles du métabolisme azoté intermédiaire en pathologie. Recherches expérimentales et cliniques sur les polypeptides du sérum sanguin (avec A. PUECH). *Mémoire couronné par l'Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. Prix Jaumes* (*Pathologie générale,*) 1929.

1929. — Valeur comparée de la réserve alcaline et de la polypeptidémie dans le pronostic des néphrites urémigènes (avec A. PUECH). *Presse Médicale*, 1929, n° 51, 26 juin.

L'emploi de la double désalbumination trichloracétique et phosphotungstique avait d'ailleurs été proposée déjà par Hahn (*Hahn. A.-Biochem. Zeitsch.* 1921, t. 121, 262-272) pour son dosage du « double azote ». L'étude soignée des taux d'azote des divers filtrats à différentes acidités nous a permis, nous semble-t-il, de mieux préciser les conditions optima du dosage des polypeptides dans le sang. Les résultats de Martens, obtenus avec une méthode très différente de la nôtre, confirment entièrement nos chiffres.

Notre méthode de dosage des polypeptides sanguins est basée sur de longues recherches poursuivies par nous et relatives à la désalbumination du sérum sanguin. On s'aperçoit que, pour des acidités convenables, l'azote d'un même sérum est plus fort dans le filtrat trichloracétique que dans tout autre filtrat, après désalbumination par l'acide phosphotungstique par exemple.

Cette différence est due à la présence de l'azote polypeptidique dans le filtrat trichloracétique. Précipitons une solution de peptone à 10 pour cent, d'une part, par l'acide trichloracétique à 20 p. 100, d'autre part, par le phosphotungstate de soude à 10 p. 100, acidité sulfurique 2/3 N. ; les réactions de Tanret, du biuret sont fortement positives dans le premier filtrat, négatives dans le second.

Voici une autre expérience plus précise, effectuée au début de nos recherches. Prenons une solution de peptone de caséine Roche (Soluprotine) contenant 14,40 d'azote par litre, soit 96,25

p. 100 de peptone. Après désalbumination à la fois par l'acide trichloracétique à 20 p. 100 et par l'acide phosphotungstique 2/3 N, on obtient :

		Azote total du filtrat (g. °/oo)
Peptone désalbuminée par l'acide	trichloracétique, 20 °/o ...	4,60
— — —	phosphotungstique, 2/3 N	2,26
	différence	2,34

Traitons de la même manière un sérum quelconque (sérum de cheval). Soit :

		Azote total du filtrat (g. o/oo)
Sérum désalbuminé par l'acide	trichloracétique, 20 °/o	0,379
— — —	phosphotungstique, 2/3 N ..	0,354
	différence	0,025

Effectuons les mêmes opérations sur un mélange à parties égales de la solution de peptone diluée au 1/10 et de ce sérum. On a :

Serum ; 1 vol. + peptone 1 vol.	Azote total du filtrat (g, p. 1000)		
	Chiffre trouvé	Chiffre théorique	Erreur relative
Désalbumination trichloracétique	0416	0,419	— 0,2
— phosphotungstique..	0,296	0,290	+ 2
différence	0,122	0,129	— 5,4

N. Fiessinger, H.-R. Olivier et Herbain ont d'ailleurs retrouvé les mêmes résultats, avec une approximation moins bonne, dans une expérience analogue.

Ainsi donc, par un double dosage d'azote dans les filtrats trichloracétique et phosphotungstique d'un même sérum (aux concentrations indiquées de ces acides), on peut doser la teneur en poylpeptides de celui-ci avec une approximation suffisante, puisque l'erreur ne dépasse par 5 pour 100 dans les cas extrêmes analogues à l'expérience que nous venons de rapporter. D'autre part, la meilleure preuve de la fidélité de la méthode est mise en évidence par la constance des résultats obtenus en effectuant

plusieurs dosages sur le même sérum, dosages qui presque tous concordent à la troisième décimale et toujours à la première. Dans ces cas, l'erreur relative n'atteint pas le plus souvent 3 pour cent.

Nous avons proposé d'appeler « *indice de polypeptidémie* » la valeur de l'azote polypeptidique, ainsi dosé par la différence que l'on obtient entre l'azote trichloracétique et l'azote phosphotungstique. Au début de nos recherches, nous dosions l'azote par la méthode de Nesslérisation directe de Grigaut et Thiéry. Depuis bientôt trois ans, tous nos dosages sont effectués par distillation dans un courant de vapeur d'eau au moyen de l'appareil de Parnas, de l'ammoniaque formé par Kjeldahlisation. L'opération se termine par un dosage titrimétrique de l'acide N/70 en excès. Avec une bonne burette au 1/100 de cm³, le dosage se fait à la goutte et la lecture se fait au centième de cm³, c'est-à-dire à 2 mgr. p. 1000.

Dans ces conditions, l'indice de polypeptidémie est de 0,005 à 0,020 gr. p. 1.000 à l'état normal.

On peut également doser les polypeptides du sang total et des globules par la même méthode à condition de diluer convenablement ces deux liquides : sang total = dilution au demi,
globules = dilution au tiers.

***

Nos recherches physiopathologiques, effectuées le plus souvent en collaboration avec notre ami A. Puech, nous ont montré que l'origine de l'hyperpolypeptidémie est triple :

a) Dans certains cas l'insuffisance hépatique suffit elle seule à la provoquer. Il est rare alors qu'elle soit bien forte, sauf dans les cas de grande insuffisance de la fonction protéique du foie.

b) Dans d'autre cas, il y a simplement exagération dans la production des popypeptides. Une telle éventualité est réalisée presque expérimentalement dans les leucolyses consécutives à la radiothérapie.

Dans la grande majorité des cas il y a, à la fois, hyperpro téinolyse et insuffisance de destruction des polypeptides.

c) Les modifications les plus marquées de la polypeptidémie en pathologie, les hyperpolypeptidémies les plus fortes, s'observent dans la néphrite azotémique avec accidents, dans l'urémie toxique.

Il existe, au cours des néphrites azotémiques, un rapport certain entre l'élévation de la polypeptidémie et la gravité des accidents constatés. *A polypeptidémie faible* correspondent soit la *latence clinique complète* ou, *dans les cas de longue durée*, des *troubles chroniques caractérisés surtout par l'anémie et l'amaigrissement..*

Une hyperpolypeptidémie aux environs de 0,150 va de pair avec une *atteinte marquée de l'état général, mais sans grande manifestation urémique.*

Dans les *néphrites évolutives* et au cours de *l'aggravation de la maladie*, on voit *augmenter la polypeptidémie*, progressivement ou brusquement suivant les cas. Elle peut rétrocéder, complètement dans certains cas, en même temps que l'état s'améliore. La rétrocession est en général seulement relative.

Lorsque les grands accidents urémiques apparaissent, la polypeptidémie atteint les taux énormes de 0,300 *et plus qui sont les chiffres observés au moment de la mort.*

L'hyperpolypeptidémie est plus particulièrement responsable des accidents nerveux et surtout des grands accidents qui caractérisent les crises d'urémie graves ou mortelles. Une observation plus longue et plus serrée (nous n'avons eu bien souvent entre les mains que des observations ne contenant que des renseignements cliniques incomplets), pourra peut-être nous permettre de préciser encore les symptômes par lesquels elle se caractérise plus particulièrement.

C. — Exploration fonctionnelle du foie

1926. — Le passage des polypeptides digestifs dans la circulation porte et leur arrêt dans le foie (avec L. HÉDON et A. PUECH). *C. R. Acad. des Sciences*, 1926, t. 182, p. 416-418.

1926. — Démonstration nouvelle de la fonction protéopexique du foie (avec L. HÉDON et A. PUECH). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1926, t. 7, p. 163-166.

1927. — Le coefficient de dysdésamination. Rapport entre certaines fractions de l'azote non protéique du sang proposé comme indice d'évaluation de la fonction uréogénique (avec A. PUECH et J. TRIVAS). *C. R. Soc. de biol.*, 1927, t. 96, p. 676.

1927. — Le coefficient de dysdésamination en clinique (avec A. PUECH et J. TRIVAS). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1927, t. 8, p. 375-381.

Dans une première série d'expériences nous avons montré que l'absorption intestinale des produits de la digestion des protéines ne se borne pas au passage des acides aminés, mais que l'on retrouve toujours chez un animal en digestion, des polypeptides dans le sang de la circulation porte, alors que ceux-ci sont en quantité bien moindre dans le sang de la circulation générale.

Avec L. Hédon et A. Puech, nous avons effectué au moyen de notre technique d'évaluation de la polypeptidémie des dosages comparatifs dans le sang porte et dans le sang de la grande circulation chez le chien. Les animaux étaient anesthésiés par injection intraveineuse de somnifène. Après laparotomie et ligature de l'artère splénique, une sonde en gomme était introduite dans la veine splénique et poussée jusque dans la veine porte, permettant ainsi de recueillir 50 à 60 cm³ de sang. La rate était alors enlevée et une autre prise de sang était faite par une artère carotide ou fémorale (dans une de nos expériences une deuxième prise fut faite dans le cœur droit).

Dans deux de nos expériences les animaux étaient à jeun. Les deux autres chiens aussitôt après le début de l'anesthésie avaient reçu par une sonde œsophagienne 40 grammes de peptone en solution dans une faible quantité d'eau. La prise de sang porte était faite une demi-heure après.

Chez les deux chiens à jeun la différence des chiffres d'azote total trouvés dans le filtrat trichloracétique et le filtrat phosphotungstique étaient à peu près identiques pour le sang porte et le sang de la circulation générale. Au contraire, chez les chiens en digestion, cette différence était incomparablement plus grande en faveur du sang prélevé dans la veine porte comme le montrent les chiffres consignés dans le tableau suivant :

Conditions expérimentales	Lieu de prélèvement du sang	N total non protéique (en gr. p. 1000 de sérum) Acide trichloracéque	Acide phosphotungstique	indice de polypeptidémie
—	—	—	—	—
Chiens à jeun				
Chien 1 (Obs. 138)	sang porte	0,315	0,244	0,071 (1)
	sang fémoral	0,316	0,249	0,067
Chien II (Obs. N· 142)	sang porte	0,237	0,197	0,040
	sang fémoral	0,225	0,208	0,017
Chiens en digestion de peptone				
Chien III (Obs. nº 112)	sang porte	0,281	0,175	0,106
	sang carotidien	0,240	0,220	0,020
Chien IV (Obs. nº 139)	sang porte	0,450	0,258	0,192
	sang du cœur droit	0,119	0,117	0,002

Ces résultats nous paraissent prouver que des polypeptides passent dans la veine porte au cours de la digestion et qu'ils sont arrêtés par le foie, puisqu'on ne les retrouve pas dans le sang artériel ou même dans le sang du cœur droit.



Ainsi que nous l'avons déjà dit dans un autre paragraphe, l'insuffisance hépatique s'accompagne d'hyperpolypeptidémie et d'hyperamino-acidémie. Nous avons pû, grâce à ces notions et

(1) Indice de polypeptidémie élevé aussi bien d'ailleurs dans le sang porte que dans le sang de la grande circulation, ce qui est dû sans doute à ce que l'animal avait un abcès eàn voie de résorption dans la région du cou, consécutif à une intervention antérieure.

en suivant un raisonnement analogue à celui de L.-C. Maillard, proposer comme test de l'insuffisance hépatique vis-à-vis des protéines, sous le nom de « coefficient de dysdésamination », le rapport sanguin suivant :

$$\frac{\text{N. des polypeptides} + \text{N. des acides aminés.}}{\text{N. de polypeptides} + \text{N. des acides aminés} + \text{N. Urée.}}$$

Dans cet indice le numérateur représente l'azote uréifiable ; le dénominateur l'azote uréifiable et l'azote uréifié. En d'autres termes, le Coefficient de Dysdésamination exprime le rapport :

$$\frac{\text{N. désaminable}}{\text{N. désaminé} + \text{N. désaminable}}$$

dans le sang. Il permet ainsi l'étude de la fonction uréogénique

L'azote des polypeptides est représenté par la différence obtenue en dosant pour le même sérum l'azote total après désalbumination, d'une part, par l'acide trichloracétique, d'autre part, par l'acide phosphotungstique. Ce chiffre correspond à ce que nous avons appelé « indice de polypeptidémie ».

L'azote aminé est dosé par la méthode colorimétrique de Folin, l'azote de l'urée par le xanthydrol ou l'uréase. Normalement, le coefficient est de 30 à 35 p. 100. Il s'abaisse dans les néphrites, pouvant descendre à 15 p. 100. Il s'élève dans les maladies du foie, d'autant plus fortement que la fonction protéique de l'organe est touchée, suivant à peu près, mais non parallèlement, les variations du rapport de Derrien dans les urines. Il peut atteindre dans les grosses insuffisances hépatiques, 60 p. 100.

La détermination des facteurs de ce coefficient est encore intéressante à un autre point de vue. Chacun de ces éléments a, dans une certaine mesure tout au moins, sa signification propre. En outre, leur groupement permet d'établir, sans autre dosage, plusieurs rapports déjà connus : 1°, le rapport de l'azote uréique à l'azote total non protéique ; 2°, l'azote résiduel ; 3°, l'indice de polypeptidémie absolu ; 4°, l'indice de polypeptidémie relatif.

D. — Exploration fonctionnelle des reins

1924. — De l'épreuve de l'ammoniurie provoquée dans l'étude des fonctions rénales (avec le professeur JEANBRAU). 24[e] *Congrès français d'Urologie,* Paris, 1924, p. 219-242.

1924. — Etude sur la concentration en ions hydrogène (pH) des urines séparées par le cathétérisme uretéral et épreuve de l'élimination acide provoquée (avec le professeur JEANBRAU). 24[e] *Congrès français d'Urologie,* Paris, 1924, p. 243-266.

1925. — Un moyen d'exploration du fonctionnement rénal : l'appréciation des fonctions antiacidosiques du rein (avec le professeur JEANBRAU et A. BONNET). 25[e] *Congrès français d'Urologie,* Paris, 1925, p. 201-216.

Sur les conseils de M. le Pr. Derrien et dans le service de Clinique Urologique de M. le Pr. Jeanbrau, ont été entreprises avec les docteurs Olivier et A. Bonnet, des recherches sur deux méthodes d'appréciation des fonctions rénales.

Ces deux méthodes sont basées sur les réponses du rein à l'ingestion d'un acide minéral fort (l'acide phosphorique, par exemple, qui a été choisi pour de nombreuses raisons) : élimination provoquée d'ammoniaque et élimination acide provoquée.

L'épreuve de l'ammoniurie provoquée (étudiée plus spécialement dans la thèse d'Olivier) permet d'étudier le fonctionnement comparé des deux reins à l'aide du cathétérisme uretéral. Il a été facile de vérifier que, lorsque les deux reins sont sains, ils réagissent tous deux à l'ingestion d'acide phosphorique par une augmentation rapide et notable de l'ammoniaque excrétée. Lorsqu'un rein est normal et l'autre malade, l'hyperammoniurie ne se produit que du côté sain. Si les deux reins sont altérés, l'épreuve est négative des deux côtés.

L'épreuve de l'élimination acide provoquée (objet de la thèse de A. Bonnet) nous a donné les résultats suivants : Quand les deux reins sont normaux, le pH urinaire est identique des deux côtés, de plus le pH s'abaisse notablement des deux côtés après ingestion d'acide phosphorique. Dans les lésions unilatérales, le pH urinaire le plus élevé correspond au rein malade, de plus

alors que le rein sain réagit à l'ingestion d'acide phosphorique en abaissant le pH de son urine, celui de l'urine du rein malade reste fixe dans le cas de grosse lésion ou varie peu dans le cas de lésion moins avancée. Dans le cas de lésions bilatérales, le pH des urines des deux reins est élevé et la réaction à l'ingestion acide se fait mal ou est toujours tardive.

E. — Recherches sur les acidoses

A. — Acidose rénale

1925. — L'acidose rénale. Son mécanisme. Les troubles de la fonction ammonio-productrice du rein, symtrome d'alarme de l'acidose rénale (avec A. Bonnet). *Bull. de la Soc. des sciences médicales et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1925, t. 6, p. 401-403.

1925. — Essai de dissociation des divers facteurs de l'acidose d'origine rénale (avec E. Jeanbrau et A. Bonnet). *Congrès de médecine de Nancy*, 1925.

Les deux épreuves d'élimination provoquée par ingestion d'acide phosphorique dont nous avons déjà parlé : ammoniurie provoquée et élimination acide provoquée, appliquées à l'étude des urines totales des néphritiques, nous ont donné des renseignements intéressants sur les divers facteurs de l'acidose d'origine rénale.

Cette acidose, dans sa période d'état caractérisée par l'abaissement souvent considérable de la réserve alcaline, est causée principalement par l'imperméabiltié rénale aux ions acides, et par la déficience de la fonction ammonio-productrice du rein. Par ce double mécanisme, la baisse de la réserve alcaline s'explique très nettement par suite de l'accumulation des ions acides dans le sang et l'appauvrissement de celui-ci en ions alcalins.

Toutefois, le début de l'acidose d'origine rénale non révélée encore par l'étude de la réserve alcaline, se manifeste par l'imperfection de la fonction ammonio-productrice des reins alors que la perméabilité aux ions acides est à ce moment conservée. La réponse négative des reins à l'épreuve de l'ammoniurie provoquée est donc le signal d'alarme de l'acidose d'origine rénale.

B. — Céto-acidose

1929. — Une cause d'erreur dans certaines méthodes de dosage de la réserve alcaline du plasma sanguin. Note préliminaire. *Bull. de la Soc. chim. de France*, 1929, 4e série, t. 45, p. 390.

1929. — Interprétation des valeurs de la réserve alcaline du plasma sanguin au cours des céto-acidoses. *C. R. Acad. Sciences*, 1929, t. 188, p. 1451-1452.

1929. — Etudes sur le dosage de la réserve alcaline du plasma sanguin et sur une nouvelle méthode de dosage de l'acide acétylacétique du sang. *Bull. de la Soc. de chim. biol.*, 1929, t. 11, p. 731-743.

Dans le but d'exécuter certaines expériences sur la réserve alcaline, impossibles à réaliser avec la méthode de D.-D. Van Slyke, nous avons eu recours à la technique de Lescœur et Mlle Manjean. Cette technique, appliquée aux solutions de bicarbonates et aux plasmas non céto-acidosiques, donne de très bons résultats, superposables à ceux obtenus avec la méthode de Van Slyke. Mais, analysant des plasmas de diabétiques acidosiques avec les deux méthodes, nous nous aperçumes bientôt que celle de Lescœur-Manjean nous donnait des chiffres aberrants et notablement supérieurs à ceux de Van Slyke (qui, d'ailleurs, dans de pareils cas, sont également faux par excès). Recherchant la cause du phénomène, nous la rapportâmes bientôt à la décarboxylation de l'acide acétylacétique particulièrement forte dans la technique Lescœur à l'acide chlorhydrique. L'étude détaillée de l'action de divers acides nous a permis d'effectuer, dans tous les cas que nous avons pû étudier, la décarboxylation complète de l'acide acétylacétique présent dans le sang, nous mettant ainsi à même de doser le bloc CO^2 des bicarbonates + CO^2 de l'acide acétylacétique. Nous cherchâmes alors un moyen facile et simple de décomposition élective des bicarbonates. Après de multiples essais et tâtonnements, nous nous sommes souvenu avoir observé le fait suivant : des sangs recueillis sur une quantité assez considérable de fluorure de sodium donnent toujours une réserve alcaline minime alors que la récolte du même sang sur oxalate de sodium montre une réserve alcaline normale. De fait l'emploi d'une solution saturée de fluorure de sodium remplaçant la solution d'acide chlorhydrique dans la technique Lescœur-Manjean, permet la décomposition élective des bicarbonates et la libération de leur CO^2 sans décarboxylation de l'acide acétylacétique. La combinaison de l'emploi de l'acide chlorhydrique et du fluorure de sodium

permet ainsi d'effectuer sur un même plasma le dosage de la réserve alcaline et celui de l'acide acétylacétique.

De plus ces constatations permettent d'expliquer le phénomène paradoxal de certaines céto-acidoses sans diminution de la réserve alcaline. Nous avons pû prouver que les céto-acidoses diabétiques peuvent être de deux sortes : une céto-acidose avec diminution de la réserve alcaline causée par la prédominance de l'acide B-oxybutyrique, et une acéto-acidose à réserve alcaline (selon Van Slyke) normale ou même élevée, causée par la prédominance de l'acide acétylacétique. Les faits que nous avons observés et que nous venons de résumer font rentrer la céto-acidose diabétique dans le grand groupe des acidoses et permettent d'interpréter beaucoup d'observations curieuses de mort de diabétiques par coma avec réserve alcaline normale et acétonurie massive.

F. — Equilibres globulo-plasmatiques

1929. — Variations de la répartition de l'azote total non protéique dans les globules et le plasma en fonction de l'urée du sang (avec A. PUECH et P. MONNIER). *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, t. 100, p. 531.

1929. — Equilibre du chlore sanguin chez le sujet non azotémique et non acidosique. Modifications de l'équilibre du chlore sanguin dans l'hyperazotémie et l'acidose d'origine rénale (avec A. PUECH et P. MONNIER). *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit.*, 1929, t. 10, p. 195-197.

Depuis 1928 nous avons entrepris, en collaboration avec A. Puech et P. Monnier, une série de recherches sur les équilibres globulo-plasmatiques du sang en Physiopathologie. Ces recherches, dont la plupart sont encore inédites, seront résumées bientôt dans la thèse de *Monnier*. Elles portent sur la répartition entre le plasma et les globules des volumes globulaires et plasmatiques, des protéines totales, de l'azote total non protéique, des polypeptides, de l'urée, de l'acide urique, de la créatinine et du chlore. De nombreux dosages pratiqués sur le sang de sujets normaux ou atteints d'affections variées, nous ont permis de dégager certaines relations intéressantes. Un exemple typique est fourni par les proportions relatives de l'azote total non protéique globulaires et plasmatiques qui sont essentiellement fonction du taux de l'urée sanguine.

TABLE DES MATIÈRES

EXPOSÉ SOMMAIRE

DES PRINCIPALES RECHERCHES SCIENTIFIQUES